

File 351:Derwent WPI 1963-2002/UD,UM &UP=200238
(c) 2002 Thomson Derwent

1/5/1
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003746758

WPI Acc No: 1983-742960/198334

XRAM Acc No: C83-079734

3-O-substd. ascorbic acid derivs. - useful as angiogenesis inhibitors,
esp. for tumour and arthritis therapy

Patent Assignee: LILLY & CO ELI (ELIL)

Inventor: BARTON R L; BEWLEY J R; BRIGGS S L; KOPPEL G A; PARTON J W

Number of Countries: 012 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	-Week
GB 2114571	A	19830824				198334 B
AU 8310351	A	19830721				198335
JP 58131978	A	19830806				198337
FI 8300078	A	19830831				198341
DK 8300142	A	19830919				198344
HU 31159	T	19840428				198424
ES 8403118	A	19840601				198429
PT 76083	A	19840614				198429
DD 209455	A	19840509				198436
ZA 8300173	A	19840711	ZA 83173	A	19830111	198444
CA 1181078	A	19850115				198508
ES 8502698	A	19850416				198525
RO 86439	A	19850330				198544

Priority Applications (No Type Date): GB 83907 A 19830113

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
GB 2114571	A		23		

Abstract (Basic): GB 2114571 A

Ascorbic acid derivs. of formula (I) and their salts are new,
(where R1 and R2 are H or R1+R2 is a bond; R3 is OH, NH2 or OR4; R4 and
R5 are 8-22C alkyl, CH2(2-12C)alkenyl, CH2(2-12C)alkynyl,
(1-21C)alkyl-X-(1-21C)alkyl or a gp. of formula (II), (where X is O, CO,
S, NH, N(1-5C)alkyl, SO or SO2; and p+q= 1-6; R4 and R5 being opt.
substd. by 1 or 2 of Cl, Br, F, I, 2-6C alkoxy carbonyl, PhO, OH, CF3,
1-5C alkoxy, NO2, CN, SO3H, PO3H2, di(1-5C alkyl) amino and phthalimido;
R6 is H, F or OR7; R7 and R8 are H, 1-12C alkyl or benzyl, or R7+R8 is
CR9R10; R9 and R10 are H, Ar or 1-10C alkyl opt. substd. By halogen or Ar,
where Ar is phenyl opt. substd. by 1 or 2 of halogen, OH, 1-5C alkoxy, NO2,
CF3 and 1-5C alkyl, provided that only one of R9 and R10 can be H).

(I) are angiogenesis inhibitors useful in the treatment of cancer and
arthritis. They inhibit blood vessel proliferation in 3683 Morris hepatoma,
metastasis of M109 lung carcinoma, vascularisation of 5123D hepatoma,
and collagen-induced oedema. Effective daily doses are 10-100 mg/kg.

Title Terms: SUBSTITUTE; ASCORBIC; ACID; DERIVATIVE; USEFUL; ANGIOGENESIS;
INHIBIT; TUMOUR; ARTHRITIS; THERAPEUTIC

Derwent Class: B02; B03

International Patent Class (Additional): C07D-307/62

File Segment: CPI

19 日本国特許庁 (JP)

公開出版特許

12 公開特許公報 (A)

昭58-131978

st Int. Cl.'

C 07 D 307,62

A 61 K 31,34

別記号

ABC

ADS

AED

店內整理番号

7043-4C

6403-4C

6:08-4C

6408-4 C

8214-4C

8214-4C

7431-4C

4)公開 昭和58年(1983)8月6日

足場の数 3

舊來請求 未請求

C 07 D 405'12

105/14

407,01

(全 21 頁)

⑨アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

ト・レイン7823番地

214 風 8258-5144

出 刊 昭58(1983)1月13日

優先權主張 ②1982年1月15日美國(US)

62339344

発 明 者 ゼイリー・エイ・コツペル

アメリカ合衆国インディアナ州

インディアナポリス・サンセツ

出 願 人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー

アメリカ合衆国インディアナ州

インディアナ・ポリス市イース

ト・マツカーティ・ストリート

307

③代理人 弁理士 岩崎光隆 外1名

最終頁に続く

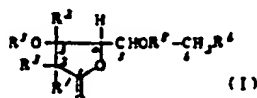
明 理 書

人足明の名称

アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

2. 経済成長の要因

(1)式(1)で表わされる化合物のよびその質量上
計算せらる。



または、置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義をなす）を成す。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を成す。

(2) 2位と3位の炭素の間に二重結合を形成している特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(3) アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(4) α -アスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(5) R^3 または R^4 が (C_1-C_{12}) アルキルである特許請求の範囲(1)~(4)記載の化合物。

(6) R^5 が OR^6 で、 R^5 および R^6 が共に水素である特許請求の範囲(1)~(5)記載の化合物。

(7) R^5 が OR^6 で、 R^5 と R^6 が一緒になって式

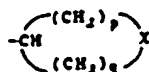


(式中、 R^7 および R^8 は前記と同意義を成す) で表わされる基を形成する特許請求の範囲(1)~(5)記載の化合物。

れていてもよい (C_1-C_{10}) アルキル基を成すか、または置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義を成す）を成す。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を成す。

R^1 は H または R^2 を成す。 R^2 は OH , OR^3 または NH_2 を成す。但し、 R^1 が H 以外の場合は R^2 は OH である。

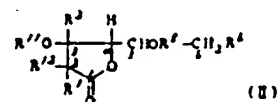
R^3 および R^4 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルケニル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- (C_1-C_{12}) アルキル (X は O, CO, S, NH, N (C_1-C_1) アルキル, SO または SO_2 を成す) または



(X は前記と同意義であり、p と q の合計は 1 以上である) で表わされる基から選ばれた基を成す。この R^5 および R^6 は非置換または 1 個もしくは 2 個の Cl, Br, F, I, (C_1-C_1) アルコキシル

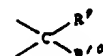
(8) R^7 が水素である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(9) 以下式 (II)



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を成すか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。 R^3 は H, F, または OR^6 を成す。

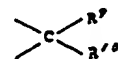
R^4 および R^5 はそれぞれ H, (C_1-C_{12}) アルキル およびベンジルから選ばれた基を成すか、または R^4 および R^5 が一緒になって式



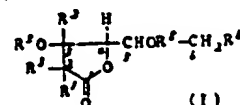
(式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ、H を成すか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル（1 個もしくは 2 個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_1) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_1) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換さ

ボニル、フェノキシ、 OH , CF_3 , (C_1-C_1) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$, ジ、 (C_1-C_1) アルキルアミノまたはフタイル基から選ばれた基で置換されていてもよい。)で表わされる化合物を、式 R^7Z または R^8Z (Z は封鎖基を成す。 R^7 および R^8 は前記と同意義である) で表わされるアルキル化剤と、塩基の存在下に反応させるか、または、

(1) R^1 が H 以外であり、 R^2 が OR^6 を成すし、 R^3 および R^4 が一緒になって式

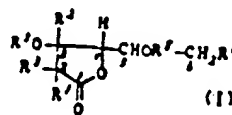


(式中、 R^7 および R^8 は前記と同意義である) で表わされる基を成す (II) 式の化合物を酸加水分解して (I) 式



(式中、 R^1 は OH , NH_2 または OR^6 を成す。 R^2 は水素を成す。 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 および R^7 は前記

同置換である。但し、 R^2 は水素である。) で表わされる化合物を得ることを特徴とする(1)式



(式中、 R^1, R^2, R^3 および R^4 は前記と同置換を表わし、 R^1 および R^2 は1個と同置換を表わす。) で表わされる化合物を製造する方法。
01 R^1 または R^2 が (C_1-C_{12}) アルキルである特殊請求の範囲(3)記載の方法。

02 活性成分として(1)式で表わされる化合物およびその製薬上許容される塩を、/個以上の製薬上許容される賦形剤または固体と共に含有する医薬組成物。

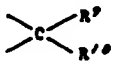


(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

キレ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 γ -(C_1-C_2)アルキルアミノまたはフルイリドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^3 はH、F、または OR^5 を表わす。

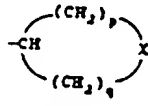
R^3 および R^4 はそれぞれH、(C_1-C_{12})アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、または R^3 および R^4 が一連になつて式



(式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ、Hを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシル、(C_1-C_2)アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および(C_1-C_2)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい(C_1-C_{12})アルキル基を表わすか、または、置換されているフェニル(置換フェニルは前記と同置換を表わす)を表わす。但し R^5 および R^6 の少なくとも一方はHではない。) で表わされる基を表わす。)

R^5 はOH、NH₂または OR^6 を表わす。

R^5 および R^6 はそれぞれ(C_1-C_{12})アルキル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルケニル、 $-(CH_2R^7)_m-Y-R^8$ (m は0から12、YはO、Sまたは亜結合を表わす、 R^7 はHまたは(C_1-C_2)アルキルおよび R^8 は(C_1-C_6)シクロアルキル、(C_2-C_6)シクロアルゼニル、(C_2-C_{12})ビシクロアルキル、(C_2-C_{12})ビシクロアルケニルまたはアラルキルを表わす)、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X-(C_1-C_{12})アルキル(XはO、CO、S、NH、N(C_1-C_2)アルキル、SOまたは SO_2 を表わす)または



(Xは前記と同置換であり、pとqの合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を表わす。この R^5 および R^6 は非置換または1個もしくは2個のCl、Br、F、I、(C_1-C_2)アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、(C_1-C_2)アルコ

3 発明の詳細な説明

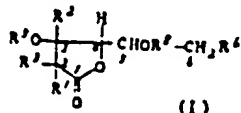
本発明は尿管形成阻害および関節炎阻害活性を示す化合物に関する。

尿管形成は新しい尿管の形成過程を意味し、新しい尿管が増増する現象は、尿管増殖、尿管症、尿管、リウマチ性関節炎(パンス形成)など種々の疾病時にみられる。

自然に存在する尿管形成阻害物質はこれまでに幾つかの研究グループの手により軟骨から採取されており、この尿管形成阻害物質は、膠原酵素(collagenase)などの種々の酵素を阻害することが分つている(T. H. Macphail, "尿管形成阻害物質は多くの疾病に関連づけている" Science, 212: 3748-375(1976年))。また、軟骨の尿管形成阻害物質は、尿管増殖、骨吸収の役目を担う細胞の増殖を阻害することが報告されている。

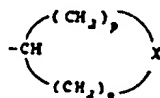
軟骨および他の天然物質から採取された尿管形成阻害物質は蛋白質である。これらは、画少量しか入手できず、その特性は充分検討されていない。既知の構造の尿管形成阻害および関節炎阻害化

化合物が同量野で提供されることが望ましい。
本発明は異質形成異質および同量野と異質野を
示す化合物を提供する。より詳しくは、本発明は
(I)式で表わされる化合物およびその異質上昇
される場を提供する。



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を被り、または、
2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。
 R^3 はOH、 NH_2 または OR^5 を被り、

R^4 および R^5 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、
 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-CH_2(C_3-C_{12})$ アル
キニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X $-(C_1-C_{12})$ アル
キル(XはO、CO、S、NH、N (C_1-C_{12}) アルキル、
SOまたは SO_2 を被り)または

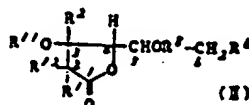


(Xは前記と同様であり、pとqの合計は1-

ニルは前記と同様を被り)を被り、但し
 R^4 および R^5 の少なくとも一方はHではない。)
で表わされる基を被り、)

本発明は、更に、

(a)下記式(II)



(R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同様である。 R^5
はHまたは R^6 (前記で定義)を被り、 R^6 はOH、
 OR^7 (前記で定義)または NH_2 を被り、但し、
 R^6 がH以外の場合は R^7 はOHである。)
で表わされる化合物を、式 R^5 または R^6 (式中
2はトリル、ノルまたは同量野アルキル
基などのハロゲンまたはハロゲン置換基を被
り、 R^6 および R^7 は前記と同様である)で表わ
れるアルキル化合物と、アルカリ金属置換アルカ
レートなどの塩基の存在下に不活性溶媒中で反応
させるか、または、

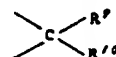
(b) R^6 がH以外であり、 R^6 が OR^7 を被り、 R^7

11558-131978 (4)

である)で表わされる基から選ばれた基を被
り、 C^1 の R^6 および R^7 は非置換または/置換し
は2個のC $(C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12})$ アルコキシ
ニル、フェニル、OH、 CF_3 、 (C_1-C_2) アル
キニル、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_2H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-(C_1-C_2)$
 C_3 アルキルアミノまたはフタイル R^8 から選
ばれた基で置換されている。)

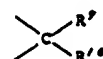
R^8 はH、F、または OR^9 を被り、

R^9 および R^{10} はそれぞれH、 (C_1-C_{12}) アルキ
ルおよびベンジルから選ばれた基を被り、また
は R^9 および R^{10} が一緒になって式



(式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、Hを被り、
ハロ、フェニルまたは置換フェニル(置換し
は2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アル
キニル、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキル
から選ばれた基で置換されているフェニル)で置換
されている(置換フェニル)アルキル基を被り、
または、置換されているフェニル(置換フ

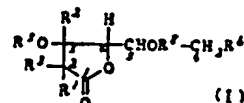
および R^{10} が一緒になって式



(式中、 R^9 および R^{10} は前記と同様である)

で表わされる基を被り(II)式の化合物を加水
分解して(I)式で表わされる化合物(但し R^6 お
び R^7 は水素を被り)を製造する方法も提供す

本発明の別の側面は、異質として用いる(I)式
の化合物およびその異質上昇し得る場を提供
することである。



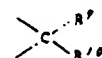
(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を被り、また
は、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^3 はOH、 NH_2 または OR^5 を被り、

R^4 および R^5 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、
 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CH_2R^6)_n-Y-R^7$
(nは0から12、YはO、Sまたは二重結合を
被り、 R^6 はHまたは (C_1-C_2) アルキルおよび

1985:58-1:1978 (5)

およびベンジルから選ばれた基を反すか、または R^2 および R^3 が一緒になつて式

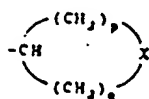


(式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ、H を反すか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(ノボし)は2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_1-C_{12}) アルキル基を反すか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同義項を反す)を反す。但し、 R^2 および R^3 の少なくとも一方はHではない。)で反される基を反す。)

本発明はまた、活性成分として(I)式の化合物およびその製薬上許容し得る塩を、ノボ以上の製薬上許容し得る賦形剤と共に含有する医薬組成物により、具体化される。

(以下余白)

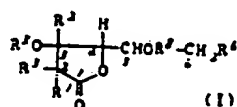
R^1 は (C_1-C_2) シクロアルキル、 (C_1-C_2) シクロアルキニル、 (C_2-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_2-C_{12}) ビシクロアルキニルまたはアリールを反す)、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- (C_1-C_{12}) アルキル(XはO、CO、S、NH、N (C_1-C_2) アルキル、SOまたはSO₂を反す)または



(Xは前記と同義項であり、pとqの合計はノボである)で反される基から選ばれた基を反す。この R^2 および R^3 は非置換またはノボししくは2個のCl、Br、F、I、 (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_2H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\text{ジ}(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタリイドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^4 はH、F、またはOR⁵を反す。

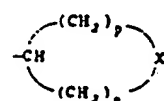
R^2 および R^3 はそれぞれH、 (C_1-C_{12}) アルキル



(式中、 R^2 および R^3 は共に水素を反すか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。 R^4 はOH、NH₂またはOR⁵を反す。

R^2 および R^3 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CHOR^2)_m-Y-R^3$ (mは0からノボ、YはO、Sまたは二重結合を反す。 R^3 はHまたは (C_1-C_2) アルキルおよび R^3 は (C_2-C_{12}) シクロアルキル、 (C_2-C_{12}) シクロアルケニル、 (C_2-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_2-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアリールを反す)、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- (C_1-C_{12}) アルキル(XはO、CO、S、NH、N (C_1-C_2) アルキル、SOまたはSO₂を反す)または

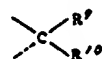
(以下余白)



(Xは前記と同義項であり、pとqの合計はノボである)で反される基から選ばれた基を反す。この R^2 および R^3 は非置換またはノボししくは2個のCl、Br、F、I、 (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_2H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\text{ジ}(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタリイドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^4 はH、F、またはOR⁵を反す。

R^2 および R^3 はそれぞれH、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を反すか、または R^2 および R^3 が一緒になつて式



(式中、 R^2 および R^3 はそれぞれ、H を反すか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(ノボし)は2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコ

、ニトロ、 CF_3 および (C_6H_5) アールから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されているもよい (C_6H_5) アール基を及ぼすかまたは、置換されているもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意義を及ぼす)を及ぼす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を及ぼす。)

(I)式において、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し R^1 がOHである化合物は、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。 R^1 と R^2 共に水素であり R^3 がOHである化合物は、ジヒドロアスコルビン酸またはジヒドロイソアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^1 が NH_2 、 R^2 がOHを及ぼす化合物はスコルバイン酸(scorbaine acid)のエーテル類を及ぼす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^1 がHまたは R^2 を及ぼす化合物は、デオキシアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。

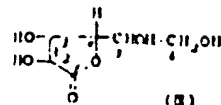
アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸は

称され、L-グルコフラノースの異性体である。同様に、D-アスコルビン酸はD-グルコフラノースの異性体である。イソアスコルビン酸はグルコフラノースの異性体である。上記(II)式の4つの化合物は、体系的に2-オキソ-2-デ-ジヒドロキシ-3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランの異性体として命名できる。即ち、L-アスコルビン酸ならば、 $C_6(R)C_2(S)$ -2-オキソ-2-デ-ジヒドロキシ-3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランとなる。しかし、ヘキサクロン酸を用いた命名法で以後の(式)の化合物を称することにする。

(以下余白)

HNCS3-131978 (8)

(II)式で表わされることがある。



(II)式において、4位と5位の炭素は不斉炭素であるので、(II)式は3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の2つの立体異性体を及ぼす。この2つの立体異性体の絶対的立体化配置およびそれらに対応する名称は以下の通りである。

$C_6(R)C_2(S)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-アスコルビン酸

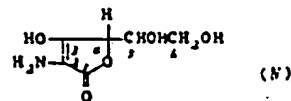
$C_6(R)C_2(R)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-イソアスコルビン酸

$C_6(S)C_2(R)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-アスコルビン酸

$C_6(S)C_2(S)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-イソアスコルビン酸

L-アスコルビン酸(ビタミンC)は3-アト3'-L-グルコフラノラクトン(エノール型)とも

スコルバイン酸およびイソスコルバイン酸は(N)式で表わされる。



(N)式の化合物は、体系的に2-オキソ-2-アミノ-2-デ-ジヒドロキシ-3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランと称される。しかし、(II)式の化合物の一般名と同じように、上記の化合物は、3-アト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の異性体として称することにする。上記の分子中においても炭素に4位と5位の2つの不斉炭素が存在するので、上記式により4つの立体異性体が表現され、その絶対的配置は以下の通りである。

$C_6(R)C_2(S)$ -3-アト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-スコルバイン酸

$C_6(R)C_2(R)$ -3-アト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-スコルバイン酸

としても、2位と3位のヒドロキシ基とアルキル基との相対的反応性により、ある程度の反応が2位で起こる。かくして形成した2位および3位エーテル体の混合物は、クロマトグラフィーにより容易に分離し得る。R¹およびR²が共に水素である場合、R¹とR²のどちらか一方が部分的にアルキル化されて、例えば、2位と3位にエーテル基を有するジエーテル体形成することも起こり得るが、このようなジエーテル体もクロマトグラフィーで分離できる。

上記の反応は、DMSO（ジメチルスルホキシド）、DMF（N,N-ジメチルホルミルアミド）、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチルスルホキシドなどの不活性共通溶媒中で行なう。反応は0℃〜50℃の範囲内の都合の良い温度で行ない得るが、通常は常温で行なう。好ましい塩基はナトリウムメトキシドである。

ある特定の条件下では、特に3位または6位のヒドロキシとの置換反応が起こる場合は、（ γ -アスコルビン酸エーテル）アスコルビン酸の γ -アセトニド（(VI)式）に

てR¹とR²が一致し、（ γ -アスコルビン酸）（VII）を形成している）をアルキル化し、酸（酢酸、HClなど）で処理してアリアル基を除去することにより特に純粋な形で分離し得る。この方法により2位および/または3位のエーテル基に影響を与えことなくアリアル基を選択的に加水分解できる。

出発物質である(VI)式で表わされるアリアルおよびアセタールは、ジメチランまたは他の不活性無水共通溶媒中で過剰のメイス酸（例えば塩化亜鉛など）の存在下で反応させるなどの方法により製造する。

スコルビン酸のエーテル、アセタールおよびアセタールはアスコルビン酸やイソアスコルビン酸のエーテルなどと同じ方法で製造するが、以上の2位の炭素にはアミン官能基が付加しているので3位でしかエーテルが形成されないことは自明である。

R¹およびR²が共に水素である(I)式の化合物は、アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸に同じ

て上記で例示した方法を用いてジハイドロアスコルビン酸から直接製造する。

以下に実施例を示して本発明を更に例示する。

実施例1

3-O- α -ブチル- γ -アスコルビン酸（化合物1）

γ -アスコルビン酸（33g）、ナトリウムメトキシド（10.2g）、 γ -ブチル（34.5g）およびDMSO（250ml）から成る組成で反応液を調製し、常温で攪拌して、用途クロマトグラフィーで反応の経過を追跡した。24時間後、反応液を酢酸エチル（500ml）に加えた。上記の反応で生成する3-O- α -ブチル- γ -アスコルビン酸が沈殿するのでこれを回収し、酢酸にトルエン（300ml）を加えると、更に沈殿が生成した。得られた沈殿を合し、メタノール（300ml）に溶解した。（重量=約30g）採取した黄色結晶をメタノール（300ml）に溶解し、シリカゲル（45g）を加えて、溶液を真空下に蒸発乾燥した。

クロマトグラフィーのカラムは以下の方法で調製した。シリカ60（100g）をヘキサン（500ml）と混合して、3〜4mmの厚さの層を、装填したガラスウールを有するガラスのクロマトグラフィーカラムに真空雰囲気中で充填した。シリカゲルを約30分間を要して層中に充填し、更に3〜4mm厚さの層を装填した。どちらの場合も層を平らにすることが必要であった。次に、シリカ-沈殿乾燥混合物をヘキサンと混合し、この溶液をカラムの最上部に注意深く加えた。次に、ヘキサンに溶解したシリカ（約3g）を加えた。2つの新しいシリカ層が層中に詰まるまで、カラムを再び真空雰囲気中に15〜30分間放置した。最後に、層状のシリカ（3〜4mm厚）を加えた。

クロマトグラムは以下の様にして展開した。酢酸エチルとトルエンの1:1溶液（85）をカラムに通じたが、所望の γ -アスコルビン酸エーテルは殆んど溶出されなかつた。次に、酢酸エチルとトルエンの3:1溶液（45）を溶剤としてカラムに通じると、所望のエーテルの殆んどが溶

出した。母核と見做せると、3-0-α-ブチル-α-アスコルビン酸が得られた。その分析値は以下の如くである。

計算値: C, 52.72; H, 6.94

実測値: C, 52.65; H, 6.72

マス・スペクトル・ピーク: 232 (分子イオン), 172, 145, 100, 83, 71, 57, 41, 29

上記の方法で同定される他の化合物としては以下のものが挙げられる。

3-0-(2,6-ジクロロベンジル)-α-アスコルビン酸 (化合物2)

計算値: C, 46.59; H, 3.61; Cl, 21.6

実測値: C, 46.34; H, 3.53; Cl, 20.88

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン), 192

3-0-アリル-α-アスコルビン酸 (化合物3)

マス・スペクトル・ピーク: 216 (分子イオン), 156, 38, 40

2,3-ジ- (0-アリル)-α-アスコルビン

計算値: C, 54.93; H, 6.61; P, 4.68

実測値: C, 55.07; H, 6.62; P, 4.69

マス・スペクトル: 288 (分子イオン)

3-0-(1,9-カルボキシ-α-ノドール)-α-アスコルビン酸 (化合物8)

計算値: C, 56.66; H, 2.83

実測値: C, 56.93; H, 2.53

マス・スペクトル・ピーク: 361 (分子イオン), 58

3-0-α-ペンタデシル-α-アスコルビン酸 (化合物9)

収量: α-アスコルビン酸 1.531 から 3.61

2,3-ジ- (0-α-ペンタデシル)-α-アスコルビン酸 (化合物10) [モノエーテル体と

同じ反応域から単離]

計算値: C, 72.49; H, 11.48

実測値: C, 72.64; H, 11.28

収量: 1.261

3-0-(2-プロキエトキシエチル)-α-アスコルビン酸 (化合物11)

酸 (化合物4)

計算値: C, 56.55; H, 6.19

実測値: C, 56.12; H, 5.93

マス・スペクトル・ピーク: 236 (分子イオン), 216, 174, 38, 40

3-0-α-ノドール-α-アスコルビン酸 (化合物5)

収量: α-アスコルビン酸 3.201 から 2.1831

マス・スペクトル・ピーク: 344 (分子イオン), 284, 177, 145, 116, 100, 83, 71, 61, 57, 43, 29

3-0-(3-プロモベンジル)-α-アスコルビン酸 (化合物6)

収量: α-アスコルビン酸 1.761 から 1.9861

計算値: C, 51.24; H, 3.80; Br, 22.15

実測値: C, 51.45; H, 3.57; Br, 22.94

pKa = 1.050

3-0-(3-フルオロベンジル)-α-アスコルビン酸 (化合物7)

収量: α-アスコルビン酸 2.231 から 4.1941

計算値: C, 56.72; H, 6.62; Br, 24.43

実測値: C, 56.46; H, 6.92; Br, 24.23

マス・スペクトル・ピーク: 328, 326, 382, 58

3-0-(3-フェノキシプロピル)-α-アスコルビン酸 (化合物12)

計算値: C, 58.06; H, 5.85

実測値: C, 58.17; H, 5.59

マス・スペクトル・ピーク: 310 (分子イオン)

3-0-(3-フタルイミドエチル)-α-アスコルビン酸 (化合物13)

マス・スペクトル・ピーク: 349 (分子イオン),

193, 174, 161, 148, 130, 102, 76, 44, 25

3-0-(α-ヘキサデシル-α-アスコルビン酸 (化合物14)

計算値: C, 65.97; H, 10.07; O, 2.397

実測値: C, 66.24; H, 9.84; O, 2.407

測定: pKa = 1.110

赤外線スペクトル: 1730, 1695, 1680 cm⁻¹

2,3-ジ- (0-α-ヘキサデシル)-α-アスコルビン酸 (化合物15)

1-アスコルビン酸 (化合物 13)

計算値: C. 71.03; H. 11.61; O. 15.36

実測値: C. 71.22; H. 11.88; O. 15.07

赤外線スペクトル: ν 1740, 1680 cm^{-1}

測定: 測定による基調し

3-O- α -ヘブタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 16)

計算値: C. 66.63; H. 10.21

実測値: C. 66.37; H. 9.93

赤外線スペクトル: ν 1760, 1710, 1693 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 414 (分子イオン),

334, 177, 116, 97

3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 17)

計算値: C. 67.26; H. 10.35

実測値: C. 67.21; H. 10.37

赤外線スペクトル: ν 1757, 1705, 1690 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン),

23- α - α -オクタデシル-L-アスコルビ

ン酸 (化合物 18)

マス・スペクトル・ピーク: 320 (分子イオン),

240, 147, 125, 89

3-O-(α -クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物 22)

計算値: C. 52.93; H. 4.36; Cl. 11.79

実測値: C. 52.71; H. 4.21; Cl. 11.86

赤外線スペクトル: ν 1755, 1693 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$: δ 1.7036, 1.5009, 1.3563,

1.3252, 1.2253, 1.2242, 1.1273, 7.463,

7.106, 6.238, 6.182

3-O-(3-トリフルオロメチルベンジル)

-L-アスコルビン酸 (化合物 23)

計算値: C. 50.31; H. 3.92; F. 12.05

実測値: C. 50.59; H. 3.40; F. 12.00

赤外線スペクトル: ν 1755, 1693 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 334 (分子イオン),

295, 274, 228, 159

$^{13}\text{C NMR}$: δ 1.7032, 1.4294, 1.1283, 7.466

7.114, 6.262, 6.181

3-O-(3-メチルベンジル)-L-アスコ

115458-131978 (11)

計算値: C. 74.07; H. 11.84

実測値: C. 74.31; H. 12.07

赤外線スペクトル: ν 1770, 1680 cm^{-1}

3-O- α -アイソシル-L-アスコルビン酸

(化合物 19)

マス・スペクトル: 436 (分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1670, 1705, 1758,

3436 cm^{-1}

3-O-ベンジル-L-アスコルビン酸 (化

合物 20)

計算値: C. 52.65; H. 5.30

実測値: C. 52.53; H. 5.60

マス・スペクトル・ピーク: 266 (分子イオン),

228, 166, 148, 107, 91

赤外線スペクトル: ν 1760, 1693 cm^{-1}

3-O-(3-クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物 21)

計算値: C. 52.93; H. 4.36; Cl. 11.79

実測値: C. 52.77; H. 4.10; Cl. 12.09

赤外線スペクトル: ν 1740, 1690, 1680 cm^{-1}

ルビン酸 (化合物 24)

計算値: C. 60.00; H. 5.75

実測値: C. 60.21; H. 5.82

赤外線スペクトル: ν 1740, 1685, 1673 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 280 (分子イ

オン), 262, 186, 162, 134, 105, 91

3-O-(2,5-ジメチルベンジル)-L-

アスコルビン酸 (化合物 25)

計算値: C. 61.23; H. 6.17

実測値: C. 61.02; H. 6.22

赤外線スペクトル: ν 1755, 1693 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 294 (分子イ

オン), 174, 158, 147, 131, 119, 91

3-O- α -オクタデシル-D-アスコルビ

ン酸 (化合物 26)

計算値: C. 62.31; H. 10.4

実測値: C. 62.1; H. 10.4

赤外線スペクトル: ν 1700, 1755, 2840,

2903 cm^{-1}

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

測定: $pK_a = 1.100$

3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸
(化合物27)

計算値: C, 67.3; H, 10.4

実測値: C, 66.8; H, 9.3

測定: $pK_a = 1.60$

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1675, 1755, 2840, 2905 cm^{-1}

3-O-(2-メチルペンチル)-L-アスコルビン酸
(化合物28)

計算値: C, 60.00; H, 11.0; O, 3.42

実測値: C, 59.9; H, 11.0; O, 3.41

測定: $pK_a = 1.078$

マス・スペクトル: $M^+ = 280$

赤外線スペクトル: ν 1685, 1750, 3370 cm^{-1}

3-O-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸
塩酸塩 (化合物29)

計算値: C, 62.31; H, 10.26; N, 2.55;

11558-131978 (12)

C, 64.4

実測値: C, 63.0; H, 10.3; N, 2.69;

C, 66.6

赤外線スペクトル: ν 1762, 1675 cm^{-1}

測定: $pK_a = 2.0$

マス・スペクトル・ピーク: 513, 482, 413, 344, 260, 201, 160

3-O-(3-テトラヒドロベンジル)-L-アスコルビン酸
(化合物30)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1760 cm^{-1}

マス・スペクトル: 300 (主たるピーク)

実施例2

3-O- α -ブチル-5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸
(化合物31)

実施例1の方法に従って、DMSO (150 ml), 5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物33) (15 g), ナトリウムノトロント (124 mg) およびヨウ化n-ブチル (105 g) で反応液を調製した。これを室温で約2時間攪拌して、反応が實質的に完了していることをTLC

計算値: C, 59.62; H, 11.63

実測値: C, 59.33; H, 11.49

マス・スペクトル・ピーク: 149, 91, 77, 59, 44, 30, (強いピーク) 322 (M^+), 281, 247, 223, 174, 18

実施例3

3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸
(化合物1) の別途合成法

実施例2で合成した3-O- α -ブチル-5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (約0.5 g) を水酢酸 (200 ml) に溶解し、水 (5 ml) を加えて室温で攪拌した。約1.5時間後に生成物のおよそ50-60%が現れていることがTLCにより分った。そこで、反応液を室温で更に48時間攪拌すると、ベンジリデン基から3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸への変換が實質的に完了していることがTLCにより分った。生成物をろ過してメタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:1) を用いたプレパラティブ

で確かめた。反応液を酢酸メチル (600 ml) で抽出し、酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和溶液 (300 ml) で抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥し、木炭で脱色し、ろ過して、ろ液から溶媒を真空蒸去すると、約1.5 gの残渣を得た。シリカのプレパラティブTLCは3つの帯を示した (メタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:2) 溶媒系使用)。所望の α -ブチルエーテルを含む帯をプレパラティブ・プレートから取り出し、同じ溶媒系で抽出し、酢酸エチル/トルエン (1:2) 溶媒系を用いて再度クロマトグラフィーにかけて、3-O- α -ブチル-5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸を得た。最終収量: 1.5 g。

マス・スペクトル・ピーク: 320 (分子イオン), 247, 223, 179, 149, 107, 91, 77, 56, 52, 43, 29, 18

上記の方法により更に次の化合物が得られる。

3-(2-メトキシエチル)-5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸
(化合物32)

所およびその他の物理化学的測定法により、実例
例1の生成物が異なる形で得られたことが分つた。

実例2

5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物33)

アスコルビン酸(88.2g)をD-ソルビタン
(400ml)中でスラリー化し、塩化亜鉛(200
g)をゆっくり加え、得られた混合物を1時間攪
拌した。次に、ベンズアルデヒド(100ml、
10.4g)を加えて、常温で約24時間攪拌し、
酢酸エチル(500ml)で抽出した。酢酸エチル
抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で3回に分け
て抽出した。酢酸エチル層液を乾燥し、活性化し
た木炭で処理し、セルローズでろ過した。酢酸を
蒸発すると、5,6-O-ベンジリデン-L-アス
コルビン酸が結晶化した。

計算値: C, 59.09; H, 4.58

実測値: C, 59.17; H, 4.34

収量 = 1.23g

上記の方法で調製される他のアセタール類とし

114658-131978 (13)

ては次の様なものが得られる。

5,6-O-(2-フェニルエチリデン)-L- アスコルビン酸(化合物34)

計算値: C, 60.4; H, 5.1

実測値: C, 60.3; H, 5.2

赤外線スペクトル: ν 3238, 1733, 1664 cm^{-1}

マス・スペクトル: M^+ = 278

5,6-O-ランゲリデン-L-アスコルビン 酸(化合物35)

赤外線スペクトル: ν 1663, 1750, 2840,
2920 cm^{-1}

測定: pK_a = 6.48

マス・スペクトル: M^+ = 327

実例3

5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L- アスコルビン酸(化合物36)

L-アスコルビン酸(88g)とソルビタン(400ml)、塩化亜鉛(200g)およびアセト
ン(500ml)で反応液を調製し、常温で1時間攪
拌して、トルエン-ノルマル(1:1)溶液を

3300 cm^{-1}

5,6-O-(1-ペンシル-2-フェニルエタ リデン)-L-アスコルビン酸(化合物38)

計算値: C, 68.5; H, 5.4

実測値: C, 68.3; H, 5.6

赤外線スペクトル: ν 1660, 1740 cm^{-1}

測定: pK_a = 6.55

マス・スペクトル・ピーク: 369, 354, 277

(以下永口)

層溶剤として用いてシリカ60カラムで洗淨した。
洗淨物(600ml)を採取し、層液を真空蒸留し
た。アセトンを加え、固形生成物を採取した。こ
の結晶をトルエンで洗淨して、5,6-O-(1-
ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸を回収
した。収量: 3.66g。この化合物の物理的性状
は以下の如くであつた。

赤外線スペクトル: ν 1670, 1760, 3000,
3250 cm^{-1}

測定: pK_a = 6.10

マス・スペクトル・ピーク: 316(M^+), 201

上記の方法に従つて、以下のケタールが調製さ
れる。

5,6-O-(1-クロロノルマルエチリデン)- L-アスコルビン酸(化合物37)

計算値: C, 43.1; H, 4.4; O, 32.3; Cl, 14.2

実測値: C, 43.4; H, 4.5; O, 32.3; Cl, 13.9

測定: pK_a = 6.10

マス・スペクトル・ピーク: 250(M^+), 201

赤外線スペクトル: ν 1670, 1770, 3000

実例 6

3-O- α -オクタゲリル- β -D-0-(1-
ノルエチラデン)-L-アスコルビン酸 (化
合物 37) の調製

β -D-0-(1-ノルエチラデン)-L-ア
スコルビン酸 (20g)、ナトリウムノタレート
(3g)、臭化 α -オクタゲリル (3.0g) は
および DMSO (400ml) で調製した反応液を常
温で約 3 日間攪拌した。水および酢酸エチルを加
え、酢酸エチル層を分取して、その層に含まれる
希望の 3-O- α -オクタゲリル- β -D-0-(1-
ノルエチラデン)-L-アスコルビン酸 (化
合物 37) の調製した。クロマトグラフィー後、
調製した 3-O- α -オクタゲリル- β -D-0-
(1-ノルエチラデン)-L-アスコルビン酸
(約 1.5g) を得た。

計算値: C, 69.2; H, 10.3

実測値: C, 69.2; H, 10.4

赤外線スペクトル: ν 1705, 1760, 2870,
2930 cm^{-1}

測定: $pK_a = 1.24$

測定: $pK_a = 2.80$

マス・スペクトル・ピーク: 302, 287

3-O-(2-エトキシエチル)- β -D-0-
(1-ノルエチラデン)-L-アスコルビン酸
(化合物 43)

測定: $pK_a = 1.03$

マス・スペクトル・ピーク: 288, 273

赤外線スペクトル: ν 1495, 1765, 2990 cm^{-1}

3-O-(2-プロモエトキシエチル)- β -D-
0-(1-ノルエチラデン)-L-アスコル
ビン酸 (化合物 44)

計算値: C, 62.5; H, 12

実測値: C, 62.7; H, 12

測定: $pK_a = 1.04$

マス・スペクトル・ピーク: 368, 353

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3010,
3300 cm^{-1}

2,3-O- α -オクタゲリル- β -D-0-
(1-ノルエチラデン)-L-アスコルビン酸
(化合物 45)

112458-131978 (14)

マス・スペクトル・ピーク: 468, 453

上記の方法で調製した他のアスコルビン酸として
は次のようなものが挙げられる。

3-O-(2,3-ジノルエチラデン)- β -D-
0-(1-ノルエチラデン)-L-アスコ
ルビン酸 (化合物 46)

測定: $pK_a = 1.039$

赤外線スペクトル: ν 1700, 1750, 3340 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 394, 379

3-O-(3-ブタイル-1,2-エチル)- β -D-
0-(1-ノルエチラデン)-L-アスコルビ
ン酸 (化合物 47)

測定: $pK_a = 1.032$

マス・スペクトル・ピーク: 389, 374

赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 3220 cm^{-1}

3-O-(エトキシカルボニル)- β -D-
0-(1-ノルエチラデン)-L-アスコル
ビン酸 (化合物 48)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1760, 3000,
3340 cm^{-1}

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル: 721 (M^+)

2,4-ビス-0-(4-シアノベンジル)- β -D-
0-(1-ノルエチラデン)-L-アスコル
ビン酸 (化合物 49)

測定: 測定できる基無し

赤外線スペクトル: ν 1690, 1750, 2260,
3000 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 378, 363

2,3-ビス-0-(4-フルオロベンジル)-
 β -D-0-(1-ノルエチラデン)-L-ア
スコルビン酸 (化合物 50)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1765, 2905,
2940, 3005, 3065 cm^{-1}

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル・ピーク: 432, 214

3-O-(4-ニトロベンジル)- β -D-0-
(1-ノルエチラデン)-L-アスコルビン酸
(化合物 51)

測定: $pK_a = 1.010$

マス・スペクトル・ピーク: 331, 336
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3360, 3420 cm^{-1}
3-O-(3-フェノキシプロピル)-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物49)
 計算値: C, 64.7; H, 6.3
 実測値: C, 52.9; H, 1.7
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1780, 3380, 3420 cm^{-1}
 測定: $pK_a = 1.07$
 マス・スペクトル・ピーク: 350, 335
3-O-6-オクタデシル-5,6-O-(1-クロロノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物50)
 計算値: C, 64.5; H, 2.4; O, 12.1; Cl, 2.1
 実測値: C, 64.5; H, 2.5; O, 12.0; Cl, 2.3
 測定: $pK_a = 2.0$
 マス・スペクトル・ピーク: 502, 453
 赤外線スペクトル: ν 1703, 1773, 2860,

3940, 3040 cm^{-1}
3-O-6-ペンタデシル-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物51)
 赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2870, 3940 cm^{-1}
 測定: $pK_a = 1.07$
 マス・スペクトル・ピーク: 426, 411
2,3-O-6-ペンタデシル-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物52)
 測定: 測定する基無し
 赤外線スペクトル: ν 1690, 1770, 2885, 3940 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 636, 621
3-O-(3-フルオロベンジル)-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物53)
 計算値: C, 52.3; H, 2.3; F, 1.9
 実測値: C, 52.1; H, 2.1; F, 1.6

赤外線スペクトル: ν 1703, 1760, 3320 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 324, 309
2,3-ビス-O-(4-シアノベンジル)-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物54)
 マス・スペクトル・ピーク: 446, 431
 測定: 測定する基無し
 赤外線スペクトル: ν 1690, 1780, 2250, 2910, 3000 cm^{-1}
2,3-ビス-O-(2-ノルマルベンジル)-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物55)
 赤外線スペクトル: ν 1703, 1780, 2950, 3030 cm^{-1}
 測定: 測定する基無し
 マス・スペクトル・ピーク: 424, 409
3-O-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物56)
 赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2910,

3340 cm^{-1}
 測定: $pK_a = 1.079$
 マス・スペクトル・ピーク: 387
3-O-(4-シアノベンジル)-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物57)
 測定: $pK_a = 1.080$
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1763, 3000, 3515 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 397, 282
3-O-ノルマル-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物58)
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR}$: δ 1.3-1.8 (2-重線, 6H), 3.7-4.5 (多重線, 7H)
3-O-6-ブチル-5,6-O-(1-ノルマルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物59)
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR}$: δ 0.8-1.2 (三重線, 3H), 1.3-1.8 (多

3-O-β-D-ヘキサデシル-β-D-0-(1-メチル
エチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物
60)

赤外線スペクトル: ν 1770, 1770 cm^{-1}

^1H NMR: δ 0.6 (2-重線, 6H), 1.3-1.6 (多重線, 12H), 4.65-4.7 (二重線, 1H)

3-O-β-D-ゲンチル-β-D-0-(1-メチル
エチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物
61)

マス・スペクトル・ピーク: 336, 345

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}

^1H NMR: δ 0.5 (2-重線, 6H), 1.3-1.7 (多重線, 20H), 4.65-4.7 (二重線, 1H)

3-O-(2-ノトキシエチル)-β-D-0-(
1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸
(化合物62)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}

^1H NMR: δ 1.3-1.6 (2-重線, 6H), 1.3 (1-重線, 3H), 3.6-4.7 (多重線, 8H)

実例2

2-O-ペンシル-3-O-β-D-ヘキサデシル

マトグラフィーにかけた。TLCで所望の生成物を含有することを確認した分画を合し、溶媒を除去すると、調製した2-O-ペンシル-3-O-β-D-ヘキサデシル-L-アスコルビン酸を含む黄色のろう状固形物(694mg)を得た。収率: 6.1%。

計算値: C, 70.99; H, 8.45

実測値: C, 71.05; H, 8.63

^1H NMR: δ 2.35 (1-重線, 3H), 1.1 (1-重線, 2H)

マス・スペクトル・ピーク: 490 (M^+), 452, 398, 338, 293, 177, 116, 91

赤外線スペクトル: ν 1761, 1672 cm^{-1}

当薬は(成長過程の一部として)血管の形成を促進させ、その過程により、充分な血脈供給系を形成することができるが、前述した如く、本発明化合物は、血管の形成が行なわれる際に脈管形成因子の作用を阻害する。生体内系におけるこの脈管形成因子阻害作用を及ぼす1つの方法は次の試験方法によるものである。

L-アスコルビン酸 (化合物63)の調製

3-O-β-D-ヘキサデシル-L-アスコルビン酸(694mg)を無水DMF(2.5ml)に溶解した。この溶液を、脱気攪拌器、乾燥剤の管および追加用漏斗を装備した50ml容の3片付丸底フラスコに入れたH₂(24.5リットル)の無水DMF(10ml)溶液に、室温で連続攪拌中につくりと加えた。反応液を2.5分間(H₂の発生が止まるまで)攪拌すると、3-O-β-D-ヘキサデシル-L-アスコルビン酸の(2位のヒドロキシの)ナトリウム塩が生成した。塩化ベンジル(0.295g)の無水DMF(2ml)溶液を加え、室温で約50分間攪拌した。反応温度を70°Cまで上げ、更に50分間攪拌した。反応液を冷却し、塩化ナトリウム飽和水溶液(食塩水)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を食塩水で洗浄して乾燥した。乾燥した抽出物を木炭で脱色し、ろ過して、揮発性成分を真空除去した。得られた黄色のシロップを、溶解剤として酢酸エチル・トルエン(1:1)を用いたシリカゲル60のクロ

マトグラフィーにかけた。TLCで所望の生成物を含有することを確認した分画を合し、溶媒を除去すると、調製した2-O-ペンシル-3-O-β-D-ヘキサデシル-L-アスコルビン酸を含む黄色のろう状固形物(694mg)を得た。収率: 6.1%。

次に、体重20~22gの15SPF/ND4系統雄性マウスの各々の左足を剃毛し、5区つづの3群に分ける。第1群には、1.5%フィコルで処理したライソゾームミトコンドリア調製液(0.20cc)を体腔に皮下注射した。その後、第1群のマウス各々に、被験化合物を標準溶液に溶解または懸濁した液(0.5cc)を腹腔内投与する。この最初の投与量は通常300mg/kgとする。この濃度で毒性が現われる場合は、全てのマウスが生

11258-13197A (17)

$$\text{出血率}(\%) = \left(1 - \frac{10 \times (\text{対照鼠})}{10 \times (\text{被験鼠投与鼠})} \right) \times 100$$

〔式中、10とは出血血管の平均数を表す〕

下記の例/表、例/表、例/表に試験結果を示す。

例/表は(1)式においてR¹とR²が共にHである化合物に關し、例/表はR¹とR²とでノノナルエチラジンを形成する化合物に關し、例/表はR¹とR²とがベンジラジンを形成する化合物に關する。

本発明化合物の1つである3-O-ノノナルアデリル-5-O-ノノナルエチラジン-1-ヒアスコルビン酸の、通常による胃消化を阻害する作用について種々の用量を用いて試験した。その試験結果を例/表に示す。

(以下余白)

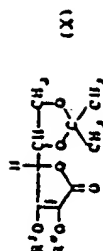
と用ゐるようになる用量まで2週間投与を行なう。例/表のマウスには、7(1コマ)で角質したライツノーム-ミトコンドリア脂質(0.5cc)を皮下に皮下注射し、脂質(0.5cc)のものを腹腔内投与する。マウスを24時間後に屠殺し、マウスを各々剥毛した方を上にして解剖台の上に腹向きに置く。マウスの皮膚を腹壁(10cm)から背中にかけて縦一文字に切り、背腹の皮膚から肩胛に背中にかけて切る。皮膚を背に沿って切り、Hとノノナルエチラの切片が得られるようにする。この皮膚を指子と小刀を用いて結合組織から注意深く切り離す。この皮膚切片を裏返しに置くと、皮膚に埋められたライツノーム-ミトコンドリア注入部分が見出される。この皮膚切片を種々に平にし、両端用解剖鏡を用いてライツノーム-ミトコンドリア注入部分の周りの出血血管を観察し、その数を計測する。出血血管の数を観察するときは、両端鏡の倍率を全て同じにする(10×)。各々の鼠の出血血管の数の平均を算出する。そして、下式から出血率(%)を計算する。

例 / 表



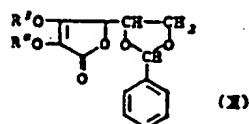
化合物番号	R ¹	R ²	平均出血率(%)	出血率(%)
2	2,6-ジクロロベンジル	H	36	150-300
3	6-クロロベンジル	H	39	25-300
4	3-プロモベンジル	H	74	300
7	3-プロモベンジル	H	32	25
8	10-プロモベンジル	H	41	25
9	6-ベンジル	H	50	300
10	6-ベンジル	6-ベンジル	38	25-300
11	2-プロモエトキシベンジル	H	36	300
12	3-プロモエトキシベンジル	H	48	300
13	2-プロモエトキシベンジル	H	55	300
14	6-ヘキシル	H	31	25
15	6-ヘキシル	6-ヘキシル	73	25-150
17	6-4-クロロベンジル	H	82	25-300
18	6-4-クロロベンジル	H	52	25
21	3-プロモベンジル	H	41	25
22	4-プロモベンジル	H	36	25-300
23	3-トリフルオロメチルベンジル	H	53	25-300
24	3-トリフルオロメチルベンジル	H	54	25
25	2,4,6-トリフルオロベンジル	H	47	25-300
26	2,4,6-トリフルオロベンジル	H	55	25

表 2 表



化合物番号	M ¹	R ²	平均収率 (%)	平均分子量 (g/mol)
36	H	H	48	10
37	o-メチルフェニル	H	38-62	25-300
41	2-メトキシエチル	H	30	120
42	2-メトキシエチル	H	12	10
44	2-プロポキシエチル	H	71	340
45	o-メチルフェニル	o-メチルフェニル	18-82	25
46	4-メチルフェニル	4-メチルフェニル	47-53	25-150
47	4-メチルフェニル	4-メチルフェニル	45	325
48	4-メトキシフェニル	H	42-58	150
49	3-メトキシフェニル	H	36	150
51	4-メチルフェニル	H	15-85	25-150
52	4-メチルフェニル	4-メチルフェニル	15-85	25-150
53	3-メトキシフェニル	H	37-63	25
54	4-メチルフェニル	4-メチルフェニル	36-64	25
56	11-ヒドロキシドデカリン	H	47	150
57	4-メチルフェニル	H	37-63	375-150
58	1-メチルピペリジン	H	15	10
59	2-メチルピペリジン	H	40	10
60	2-メチルピペリジン	H	41	10
61	2-メチルピペリジン	H	48	10
62	2-メチルピペリジン	H	25 41	10-340

表 3 表



R ¹	R ²	収率 (%)
o-メチル	H	60
2-メトキシエチル	H	31

※ 150 mg/100 重量内投与

表 4 表

3-O-β-D-オクタデシル-5,6-O-(1-ノルテラステリデン)-L-アスコルビン酸の評価

重量内投与量 (mg/100)	収率 (%)
240	71.78 = 74.5
120	66.78, 75.71 = 72.5
60	72.50 = 62.5
30	58.38 = 48
15	45.17 = 32

更に、本発明化合物は転移が生じる際の原形形成阻害剤としても効果があることを見出した。この阻害特性は、腸転移が起こり易く化学変性剤にはあまり反応しないマウソン肺 (M/O9) 癌 (Molison lung (M/O9) carcinoma) を用いた人工転移モデルで観察された。この試験は以下のように行なう。

マウソン肺転移検定

マウソン肺 (M/O9) 癌は、同重塩子の3A LB/Cマウスにおいて移植可能な系として、保持される。この腫瘍系はマイソン・リサーチ・インスティテュート (Mason Research Institute, Worcester, Mass.) の腫瘍バンクから入手した。腫瘍転移の研究に際しては、皮下で生育した腫瘍を無菌的に扱い、はさみで少片に切り取り、僅やかに室温でトリブリン処理すると、均一な腫瘍細胞が得られる。これをRPMI-1640培地 (Gibco Bioproducts, Walkersville, MD) に懸濁する。成塊したM/O9細胞はトリパン・ブルー排除法 (Trypan blue exclusion) により決定し、

腫瘍の重さは血球計 (hemacytometer) により決定する。腫瘍の数は腫瘍/個あたり成虫雌雄 $\times 10^3$ 個に換算する。M/O 腫瘍は正常な雌性 BALB/C マウスに移植注射する。増殖量はマウス/区当り 0.5 ml (2×10^6 個の腫瘍) である。腫瘍増殖を抑制する 3 日後に任意に 10 区のマウスに移植腫瘍を腹腔内投与する。対照群には緩衝液 (0.5 ml) を腹腔注射した。1 日の死亡数を記録し、各々の群について平均生存期間を算定する。3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸に関する試験結果を同 5 表に示す。毒性対照 (positive control) としてはサイトキサン (Cytosine) を用いた。表中、第 1 カラムは試験薬剤を、第 2 および第 3 カラムは 30 日または 60 日目の群当りの両成の数 (± 標準偏差) を示す。

(以下余白)

処置薬剤 ^{a)}	群当りの両成数 (平均±標準偏差)	
	16 日目	
エマルホア (対照)	62.8 ± 1.4	
アスコルビン酸 (100 mg/kg)	33.8 ± 2.6	
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (30 mg/kg)	1.07 ± 3.4	
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (100 mg/kg)	1.30 ± 3.1	

a) 薬剤は全て 0 日目から毎日投与した。

本剤が有用な化合物は、比較的無毒性で、マウスにおける LD₅₀ は 400 または 1000 mg/kg 以上である。

成骨形成または血管新生に関する 3 番目の実験は、分化した腫瘍が再分化 (血管新生化) するのにかかる時間に基づくものである。炎症反応は腫瘍の成長を促進し、遅延期 (lag phase) を短くさせる。この試験においては、ラットの背中の脱毛

処置薬剤	群当りの両成数 (平均±標準偏差)	
	30 日目	60 日目
エマルホア (Emulphor) (対照)	15.8 ± 4.6	20.6 ± 1.8
サイトキサン (30 mg/kg) ^{b)}	2.4 ± 1.3	---
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (30 mg/kg)	1.8 ± 1.2	1.8 ± 1.3
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (30 mg/kg)		
サイトキサン (30 mg/kg)	1.6 ± 0.6	毒性

b) サイトキサンは 12 日目から 6 日間に腹腔内投与した。

上記の実験における腫瘍の成長率と数は通常以下であつた。もつと速く発達する群の両成について更に試験するには、新しい移植可能系を用いた。第 6 表にこの実験の結果を示すが、ここでは対照としてアスコルビン酸を用いた。

部分に、被検薬剤を (ICFA 投与の 30 分前に)、ICFA (Incomplete Freund's Adjuvant) とインディア (India)・インクと共に皮内注射して、注射部位をはつよりさせる。被検薬剤を投与しその 30 分後に ICFA を投与するのを 1 日 2 回、3 日間行なつたのち、はつよりした注射部位の外周に腫瘍を移植する。週に一度の割合で 4 週間、動物の体重と腫瘍の大きさ (長さ×幅/2) を測る。再分化の腫瘍としてモリス肝癌 (5/13D) を用いた。

上記の実験方法によれば、3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (10~300 mg) を 1 日に 1 回または 2 回経口的に投与すると、再分化の腫瘍の成長を抑制するか、その形成を 4~7 日まで遅らせた。ICFA (0.5 cc) もそれぞれのラットに 1 日 1 回 2 回皮下投与した。

3 番目の実験は、上記 (1) 式の化合物の成骨形成阻害剤としての活性を示すためのものである。この試験方法とは、コラーゲン陽性反応測定法であり以下のようにして行なう。

タイプ I のコラーゲンをストラヴィツナとニニ

11月58-131978 200

(Sternlieb and Mink) [Histochemistry, 10, 3903
 (1971)] の方法で牛の胎胎軟骨から分離する。
 このコラーゲンを 0.1 M 酢酸に溶解し -20°C で
 保存した。タイプⅡのコラーゲン層を 2 mg/ml
 の濃度まで希釈し、少量の不完全なフォインドの
 アジバント (ICPA) で完全に乳化する。コラ
 ーゲン (約 0.5 mg) を含む乳濁液を 4 区の主れ
 つものルイス産生ラット (Charles River Breeders,
 170-2009) の、胃中のいろいろな場所に、皮
 肉注射する。炎症応答を評価するための試験期間
 中 / 週間に 3 回それぞれのラットの投与量を調
 定して記録する。動物には殺滅薬剤を、1 週間に
 3 日間 (月曜日から金曜日まで) 油剤の投与調整
 で、カルボキシニチルセルローズに懸濁して与え
 る。本試験の終わりに (28 または 30 日目) に、
 動物の血液を心臓穿刺により抜き取り、血清中の
 試タイプⅡのコラーゲン抗体の濃度を、 $\times \times \times \times \times$
 試タイプⅡのコラーゲンを乳化させるゲルアルアルヒド処理羊赤血球
 (Averbach et al., Immunohistochemistry, 6, 67 (1969)).

Andriopoulos et al., *Arch. Biochem.*, 17, 612 (1976) を用いた受動的血球凝集反応法により鑑定する。タイプⅡのコラーゲンに対する細胞反応または凝集阻害反応はラジオイムノグラフ・イヤー・インデックス・アッセイ (radioimmuno assay index assay) (Doetsala, *Immunology*, 33, 561, (1977)) により測定する。実験において、タイプⅡコラーゲンによる免疫のために起こる骨質基および骨質の効果は、それぞれの群から 2〜3 区間の人で後者のラジオグラフを測定して決定する。陰性対照 (negative control) として何区かのラットには CFA だけを注射した。

上記の方法に従つて行なつたある実験においては、 γ -O- ω -オクタデシル- ϵ -O-(γ -メチルエチラデン)- ϵ -アスコルビン酸および γ -O- ω -オクタデシル- ϵ -アスコルビン酸を被験薬剤とし、経口的に用量500mg/日を与へた。前者の化合物はタイプIのコラーゲンの注射により誘起される後症の増大を約50%抑制し、後者の化合物は後症量をICPAで測定した。

(陰性対照)の場合に比して実質的に変えることはなかつた。3-0-0-オクタデシル-1-アスコルビン酸を用量50mg/日で用いた別の実験では、浸透容量は、タイプIのコラーゲンで免疫してゐるが浸透実験では処理していないラット(陽性対照)に比して、90~100%低くなつた。3-0-0-オクタデシル-5,6-0-(1-メチルエチラゲン)-1-アスコルビン酸を同じ用量で用いると、浸透容量は陰性対照と差がなかつた。

3-0-0-オクタゲル-1-アスコルビン酸をもつて低用量で用いた場合、125mg/日で投与量を約5%軽減させ、125mg/日で投与量は対照と差がなかった。

2,3-ビス-0-(α -オクタデシル)- β -
アスコルビン酸を用量/25gおよび25 μ /gで
用いても浸透容量を軽減させる(33~47%)。
3-0-(α -トリフルオロメチルベンシル)-
 β -アスコルビン酸を25 μ /gで用いても、浸
透容量はICFA対照の場合と実質的に同じであつ

5.

次に掲げる化合物は、用量/5mg/坪を坪口噴
写したときタイプⅡのコラーゲン注射により引起
される後肢肥大を實質的に軽減させた。3-O-
α-ヘプタデシル-L-アスコルビン酸、2,3-
O-ビス(4-シアノベンジル)-5-ε-(ノ-
ノチルエチリデン)-L-アスコルビン酸、3-
O-(4-シアノブチル)-5-ε-(ノ-ノチル
エチリデン)-L-アスコルビン酸および5-ε-
O-(ノ-α-デシルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸。

本発明化合物を炭素形成区画剤として利用する際には、呼吸口的にも経口的にも投与してよいが、経口投与が好ましい。経口用剤としては、(1)式の化合物の適量を、1日以上の服用される飼養上許可される賦形剤、例えばゲンブンなどと混合し、ノカプセル中にノ用量またはその数分のノを含むようにゼラチンカプセルに入れておく。または、黒糖、ゲンブン、所沢剤およびその他の所望に応じた飼養上許可される賦形剤の混合物を、点状成

分をそれぞれが100〜300を含むように規則に打錠する。錠剤には、ノ用量より少量か成分のノ量を用いる場合は、調整をつけること。片頭痛投与用には、薬物を用意または薬品として受与する。どの投与形態をとるにしても、各々の薬物単位用量は、薬害形成を阻害するのに有効なだけの量の上記(1)式の化合物を含むようにする。哺乳動物におけるノ日の薬用量は、哺乳動物の体重当り10〜100mg/日の範囲内とする。

特許出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー
代理人 弁護士 岩崎 光雄

第1頁の続き

Int. Cl.

(C 07 D 407:04

307:00

317:00)

(C 07 D 405:12

307:00

209:00)

(C 07 D 405:14

307:00

317:00

209:00)

異別記号

庁内整理番号

7043-4C

7432-4C

7043-4C

6807-4C

7043-4C

7432-4C

6807-4C

①発明者 ラッセル・エル・パートン

アメリカ合衆国インディアナ州

インディアナポリス・ペルーガ

・レイン・アプト1-B3475番

地

②発明者 ジェス・アール・ビュリー

アメリカ合衆国インディアナ州

インディアナポリス・ホイト・

アベニュー4306番地

③発明者 ステファエン・エル・ブリッグス
アメリカ合衆国インディアナ州
クレイトン・ルーラル・ルート
#1ボックス483

④発明者 ジョセフ・ダブリユ・パートン
アメリカ合衆国インディアナ州
グリーンフィールド・アール・
アール#4ボックス360